

3. Ito T, Kato T, Iwama Y, Muramatsu M, Shimizu K, Satake T. Prostaglandin H2 as an endothelium derived contracting factor and its interaction with endothelium derived nitric oxide. *J Hyperten* -1991- 9: p.729-36

4. Гурковська А.В., Суханова К.Ю., Бурій В.О., Сагач В.Ф. Роль ендотелію в реакціях печеристих тіл, які викликані перекисом водню. *Фізіологічний журнал*. - 2004- 50: 6, с.27-31,

5. Rao, G. N., M. S. Runge, and R. W. Alexander. Hydrogen peroxide activation of cytosolic phospholipase A2 in vascular smooth muscle cells. *Biochim.Biophys.Acta* - 1995-1265.1: p.67-72

6. Leffler, C. W., Busija,D.W., Armstead,W.M., Mirro,R. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> effects on cerebral prostanoids and pial arteriolar diameter in piglets. *Am J Physiol* -1990-258.5 Pt 2: H1382-H1387

### **КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА КРОВИ КРЫС ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ И В УСЛОВИЯХ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

**Глебов А.Н.**

***УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
Беларусь***

Окислительный стресс рассматривают как один из важных механизмов развития дисфункции эндотелия. Среди различных факторов антиоксидантной системы в последнее время отмечается интерес к биологически активным полифенолам растительного происхождения из семейства флавоноидов, и прежде всего к кверцетину. Проявление свойств антиоксиданта у этого флавоноида основано на механизме искусственной ловушки свободных радикалов, что предполагает использование его как возможного перспективного фармакологического средства для борьбы с окислительным стрессом на клеточно-тканевом уровне [Будагова К.Р. и др., 2003]. Кверцетин рассматривается как один из регуляторов экспрессии белков теплового шока [Nosokawa N. et al., 1992]. Индукция данных белков в стрессированных клетках является важным адаптивным механизмом, обеспечивающим минимизирование опасных последствий различных «протеотоксических» воздействий. В то же время, белки теплового шока в реализации своего действия тесно интегрируются с L-аргинин-NO системой, участвующей в развитии окислительного повреждения [Малышев И.Ю., Малышева Е.В., 1998].

В данной работе представлены результаты наших исследований NO-зависимых механизмов формирования кислородсвязывающих свойств крови при окислительном стрессе, индуцированном липопо-

лисахаридом, в условиях модуляции L-аргинин-NO системы путем введения кверцетина.

### *Материал и методы исследования*

Исследования были проведены на лабораторных крысах-самцах ( $n=45$ ) массой 190-230 г, содержащихся в условиях вивария при температуре 20 °С. Окислительный стресс моделировали путем внутривенного введения липополисахарида (ЛПС) в дозе 5 мг/кг. Введение кверцетина осуществлялось внутрибрюшинно в течение 4-х дней один раз в сутки в дозе 5 мг/кг. Модуляция L-аргинин-NO системы выполнялась внутривенной инъекцией селективного ингибитора индуцибельной изоформы NO-синтазы L-лизина-N<sup>G</sup>-ацетамидина (L-NIL) в дозе 2 мг/кг через 45 мин после введения ЛПС. В условиях адекватной анальгезии осуществляли забор проб крови из правого предсердия через 180 мин после введения ЛПС.

Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) крови оценивали по показателю  $p50$  ( $pO_2$ , соответствующее 50%-ному насыщению гемоглобина кислородом), который измерялся модифицированным методом «смешивания» при температуре 37 °С,  $pH=7,4$  ед. и  $pCO_2$  40 мм рт. ст. ( $p50_{стан.}$ ). Затем рассчитывали  $p50$  при реальных значениях  $pH$ ,  $pCO_2$  и температуры ( $p50_{реал.}$ ) по формулам Severinghaus J.W. [1966]. Значения  $pO_2$ ,  $pCO_2$  и  $pH$  в исследуемых пробах крови измеряли при температуре 37 °С на микрогазоанализаторе ABL-330 фирмы «Radiometer». Содержание нитратов/нитритов в плазме крови определяли по методу Грисса. Полученные данные статистически обрабатывались общепринятым методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

### *Результаты исследований и их обсуждение*

Инъекция кверцетина существенно не изменяла значения показателей кислотно-основного состояния и кислородсвязывающих свойств крови в сравнении с контрольной группой животных (не получавших ЛПС). В условиях окислительного стресса введение данного препарата характеризовалось развитием метаболического ацидоза в сравнении с контрольной группой животных. Так, величина  $pH$  при окислительном стрессе уменьшалась с  $7,285 \pm 0,009$  до  $7,163 \pm 0,013$  ( $p < 0,001$ ) ед., но при введении кверцетина его значение было на  $0,035 \pm 0,011$  ( $p < 0,05$ ) ед. выше, чем у животных, получавших только ЛПС. Также в этой группе животных  $pO_2$  крови увеличилось с  $21,5 \pm 0,87$  до  $24,5 \pm 0,60$  ( $p < 0,02$ ) мм рт. ст., т.е. на 14,0 %. В целом динамика изменения показателей кислотно-основного состояния крови и

кислородсвязывающих свойств крови отражала некоторое снижение проявлений метаболического ацидоза и гипоксии при окислительном стрессе в условиях введения кверцетина в сравнении с животными, получавшими только ЛПС. При этом дополнительное введение L-NIL на характер нарушений кислородного режима существенного влияния не оказывало.

У крыс, которым вводили кверцетин в условиях окислительного стресса выявлено уменьшение СГК, которое проявлялось в увеличении показателей  $p50$  как при стандартных, так и реальных значениях  $pH$ ,  $pCO_2$  и температуры. Их прирост, в сравнении с контрольной группой, составил 7,3 % ( $p<0,02$ ) и 17,1 % (0,001) соответственно, что было на 8,1 % ( $p<0,01$ ) и 5,7 % ( $p<0,001$ ) меньше, чем в группе животных с окислительным стрессом. соответствующие кривые диссоциации оксигемоглобина (КДО) при стандартном и реальном значениях  $pH$ ,  $pCO_2$  и температуры смещались вправо, что, в целом, отражало усиление потока кислорода в ткани. Характер изменения СГК при использовании кверцетина и L-NIL примерно такой же.

Введение кверцетина при окислительном стрессе характеризовалось снижением концентрации нитратов/нитритов в плазме крови на 14,8 % ( $p<0,02$ ). Ингибирование индуцибельной изоформы NO-синтазы выявило уменьшение концентрации нитратов/нитритов в плазме крови на 21,1 % ( $p<0,001$ ) в сравнении с группой крыс, получавших только ЛПС, что, в целом, свидетельствует о снижении функциональной активности L-аргинин-NO системы.

Однонаправленный характер изменения показателей кислород-транспортной функции крови при окислительном стрессе, индуцированном введением ЛПС, а также выраженность этих изменений в условиях введения кверцетина, отсутствие взаимоусиливающего эффекта при введении селективного ингибитора индуцибельной изоформы NO-синтазы L-NIL определяется, вероятно, общими механизмами, лежащими в основе сложного комплекса нарушений при этом состоянии. Эффекты реакций между гемоглобином и активными формами кислорода могут быть значимыми для окислительного повреждения, включая нарушения различных редокс-чувствительных сигнальных путей [Yeh L.H., Alayash A.I., 2003], затрагивая, на наш взгляд, механизм модификации самого гемоглобина [Glebov A.N., Zinchuk V.V., 2005].

Изменение СГК через NO-зависимые механизмы может влиять на поток кислорода в ткани и его долю в свободнорадикальных реакциях при окислительном стрессе, что является одним из важных патогенетических факторов развития дисфункции эндотелия.

*Данная работа выполнена частично благодаря финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ (Б03-019).*

#### *Литература*

1. Будагова К.Р., Жмаева С.В., Григорьев А.Н. и др. Флавоноид дигидрокверцетин в отличие от кверцетина не ингибирует экспрессию белка теплового шока в условиях клеточного стресса // Биохимия. – 2003. – Т. 68, № 9. – С. 1287-1294.
2. Малышев И.Ю., Малышева Е.В. Белки теплового шока и защита сердца // Бюл. exper. биол. и мед. – 1998. – Т. 126, № 12. – С. 604-611.
3. Glebov A.N., Zinchuk V.V. Blood oxygen-carrying function during the oxidative stress induced by lipopolysaccharide with a modification of the L-arginine-NO pathway // Annales Academiae Medicae Bialostocensis. – 2005. – Vol. 50. – P. 247-251.
4. Hosokawa N., Hirayoshi K., Kudo H. et al. Inhibition of the activation of heat shock factor in vivo and in vitro by flavonoids. // Mol. Cell. Biol. – 1992. - Vol. 12, № 8. – P. 3490-3498.
5. Severinghaus J.W. Blood gas calculator // J. Appl. Physiol. - 1966. - Vol. 21, № 5. - P. 1108-1116.
6. Yeh L.H., Alayash A.I. Redox side reactions of haemoglobin and cell signalling mechanisms // J. Intern. Med. – 2003. - Vol. 253, № 5. – P. 518-526.

### **ХАРАКТЕР УЧАСТИЯ СУПЕРОКСИД-АНИОНОВ В АУТОРЕГУЛЯЦИИ КОРОНАРНОГО ПОТОКА ПРИ ВВЕДЕНИИ ДИКЛОФЕНАКА**

**Дорошенко А.С., Лазуко С.С., Солодков А.П., Шебеко В.И.**

***УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет», Центральная  
научно-исследовательская лаборатория, Беларусь***

Регуляция сосудистого тонуса осуществляется благодаря сложному взаимодействию нервных гуморальных и локальных факторов. Эндотелийзависимые механизмы ауторегуляции коронарных сосудов имеют ключевое значение в поддержании адекватного кровотока в норме и при патологии. Это осуществляется благодаря тонкому балансу влияния дилататорных и констрикторных субстанций вырабатываемых эндотелием. В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется изучению существующих в норме регуляторных взаимоотношений образуемых эндотелием модуляторов сосудистого тонуса. Так было показано, что в норме существует тесное взаимодей-